

Aivoverenkierron säätely

Hanna Tarkkanen

Vaikka ihmisaivot painavat vain noin kaksi prosenttia koko kehon massasta, tarvitsevat ne 12-15 prosenttia sydämen minuuttitilavuudesta ja käyttävät levossa jopa viidenneksen elimistön hyödyntämästä hapesta. Aivoverenvirtaus (CBF) on normaalisti 45-55 ml/100 g minuutissa. Iskeemisen vaurion synty riippuu merkittävästi iskemian kestosta (1). Jos kortikaalinen virtaus vähenee alle 20 ml:aan/100g/min, seuraa yleensä tajuttomuus, mutta aivosolujen toiminta palautuu heti verenvirtauksen lisääntyessä. Palautumattomia neuronivaurioita tapahtuu kuitenkin jo muutamassa tunnissa virtauksen vähetessä alle 10 ml/100 g minuutissa. Aivokudoksen kaikista soluista neuronit ovat kaikkein herkimvät hapenpuutteelle.

CBF on pääpiirteittäin suoraan verrannollinen aivojen perfuusiopaineeseen (CPP) ($CPP=MAP-ICP$) ja kääntäen verrannollinen verisuoniston vastukseen (R) eli $CBF=CPP/R$. Aivoverenkierron vastus on kääntäen verrannollinen aivoverisuonen säteen neljänteen potenssiin. Suonen säde onkin tärkein vastusta määrittävä tekijä. Vastuksen säätely tapahtuu lähinnä pienissä arterioissa ja arterioleissa. Kapillaariston ja laskimopuolen merkitys on epäselvempi.

Noin 60 % käytetystä energiasta kuluu aivojen elektrofysiologiseen toimintaan ja loput 40 % homeostaasin ylläpitoon. Lisääntynyt neuroonaalinen toiminta lisääkin paikallista metaboliaa ja ilmeisesti kertyneiden metaboliittien välityksellä aiheuttaa myös verenkierron lisääntymisen tällä alueella. Aivokudoksen sisällä verenkierto on jakautunut hyvin heterogeenisesti. Harmaa aine käyttää yli neljä kertaa suuremman osuuden hapesta kuin valkea aine. Englanninkielisessä kirjallisuudessa tästä metabolianopeuden ja virtauksen kytkennästä käytetään nimitystä "coupling". Typpioksidi, NO, toimii mekanismissa yhtenä tärkeänä välittäjäaineena. NO diffundoituu va-

paasti verisuoniston sileän lihaksen soluihin, aiheuttaa solunsisäisen cGMP lisääntymisen kautta myosiinin fosforylaation ja verisuoniston dilataation. Kokeellisissa tutkimuksissa NO-syntaasi-entsyymiryhmän inhibitio vähentää aivoverenvirtausta lyhytaikaisesti jopa 20 % (2). Välittäjäaineita on kuitenkin lukuisia. Esimerkiksi kalium (K⁺) ja ATP:n hajoamistuote adenosini toimivat aivoverisuonia dilatoivasti.

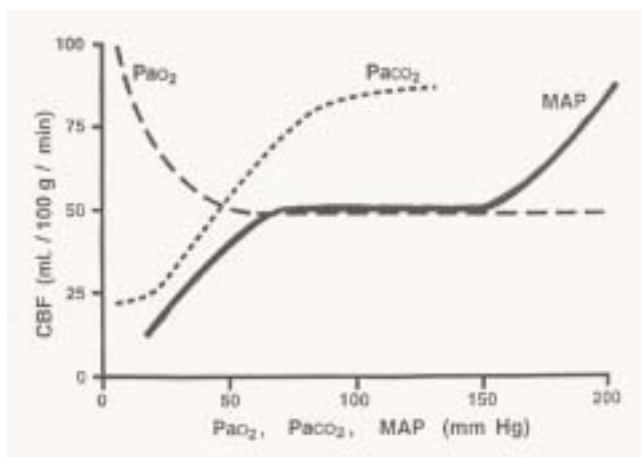
Laskimoanesteetit, barbituraatit, propofoli ja etomidaatti, vähentävät aivojen elektrofysiologista toimintaa, metabolianopeutta ja virtausta. Ketamiini, joka lisää sekä metaboliaa että virtausta, on poikkeus. Anesteeteilla on todennäköisesti metaboliaa vähentävän vaikutuksensa, lisäksi myös suora vaikutus verisuonten sileään lihaksistoon, koska aina virtauksen muutos ei ole suoraan verrannollinen metaboliamuutokseen. Virtaus vähenee suhteessa käytettyyn annokseen. Maksimaalinen virtauksen vähenemä saavutetaan esimerkiksi barbituraateilla annoksella, jolla energiaa ei kulu elektrofysiologiseen toimintaan eli silloin kun EEG on isoelektrinen. Solujen homeostaasi säilyy muuttumattomana ja neuroonaalisen toimin-

nan muutokset ovat palautuvia. Opioidit ja bentosodiatsepiinit aiheuttavat samansuuntaisen mutta huomattavasti vaatimattoman muutoksen aivoverenkiertoon. Inhalaatioanesteettien vaikutus aivoverenkiertoon poikkeaa laskimoanesteettien vaikutuksesta. Vaikka inhalaatioanesteetit aiheuttavat metabolianopeuden laskun, ei virtaus kuitenkaan vähene (uncoupling). Vaikutus on annosriippuvainen ja riippuu myös käytetystä anesteetista.

Kehon lämpötilan lasku vähentää aivoverenvirtausta, mikä osaltaan selittyy metabolianopeuden laskulla, jonka hypotermia aiheuttaa. Aivojen metabolia vähenee 6-7 % kehon yhden asteen lämpötilan laskua kohden. Hypotermia, 20°C, voi aiheuttaa täydellisen EEG-suppression. Näyttäisi myös siltä, että lievä hypotermia parantaa ennustetta vakavissa kallovammoissa (3). Hypotermia lisää puolestaan sekä metaboliaa että verenkiertoa esim. elimistön lämpötilan ollessa 37-42°C.

Hiilidioksidi (CO₂) on kliinisesti yksi tärkeimmistä aivoverenkiertoa säätelevistä tekijöistä (Kuva 1). Aivojen verenvirtaus on suoraan verrannollinen arteriaveren hiilidioksidipaineeseen (P_aCO₂). Hypokapnia aiheuttaa vasokonstriktion ja hyperkapnia vasodilaation. Säätely toimii CO₂-osapaineen ollessa välillä 25-100 mmHg ja virtauksen muutos tällä vaihteluvälillä on noin 2-4 % yhtä elohopeamillimetriä kohden. Tämä korrelaatio säilyy myös anestesiassa. CO₂ diffundoituu heposti aivoverisuoniston endoteelin lävitse ja virtauksen muutos välittyy likvorin pH:n laskun kautta. Aivo-selkäydinnesteen puskuriomaisuus neutraloi pH-muutoksen aiheuttaman verenkierron muutoksen kuitenkin jo noin 6-10 tunnin kuluessa. Vaikka pH pysyy matalana normalisoituu aivojen verenvirtaus tässä ajassa. Systeminen metabolinen asidoosi ei juurikaan vaikuta aivoverenvirtaukseen, koska H⁺-ioni ei pysty läpäisemään aivo-veriestettä. Systemipaineen muutokset säätelevät CO₂-reaktiivisuutta. Vaikea hypotensio, keskiverenpaine 30 mmHg "sammuttaa" virtauksen CO₂-reaktiivisuuden ja vaste heikkenee jo merkittävästi jo keskiverenpaine-tasolla 50 mmHg. CO₂-reaktiivisuus vähenee merkittävästi myös iän lisääntyessä. Hypokapnian aiheuttama vasokonstriktio on 65-vuotiaalla noin puolet siitä mitä 20-vuotiaalla.

Valtimoveren happiosapaineella (P_aO₂) ei ole juurikaan merkitystä fysiologisissa rajoissa aivo-



Kuva 1. Hiilidioksidin, hapen ja autoregulaation vaikutukset aivoverenvirtaukseen. Katso tarkemmin teksti.

verenkierron säätelyssä (kuva 1). P_aO₂ vaikuttaa aivoverenkiertoon ollessaan alle 50 mmHg tai yli 300 mmHg. Vaikea hypoksia aiheuttaa kuitenkin voimakkaan vasodilaation. P_aO₂:n ollessa korkea vasokonstriktiovaikutus on vähäisempi.

Autoregulaatiolla tarkoitetaan aivoverenvirtauksen ominaisuutta säilyä vakiona systeempipaineiden suuristakin vaihteluista huolimatta (kuva 1). Autoregulaation tarkoituksena on turvata aivoverenkierto systeempipaineen nopeiden laskujen yhteydessä ja toisaalta estää korkeiden paineiden aiheuttama verisuonivaurio, verisuoniston sileän lihaksen dilaatio ja mm veri-aivoesteen fenestroituminen (4). Autoregulaatio toimii, muutaman minuutin viivellä, systeempipaineen vaihdella välillä 60-150 mmHg. Säätely perustuu resistenssiarteriolien konstriktioon ja dilaatioon, mutta sen tarkkaa mekanismia ei tunneta. Autoregulaation rajojen ulkopuolella aivoverenvirtaus seuraa lineaarisesti systeempipaineen muutoksia. Krooninen hypertensio siirtää autoregulaatiokäyrää oikealle. Autoregulaation alaraja on suoraan verrannollinen hypertension vaikeusasteeseen, mutta pahasti kontrolloimattomassa hypertensiossa alaraja voi olla jopa 120 mm Hg. Hypertonikko voi saada iskemiaoireita siis huomattavasti normotensiivisiä potilaita korkeammilla systeempipaineilla. Verenpainetaudin hoito voi palauttaa autoregulaatiokäyrän normaaliksi (5), mutta palautuminen voi viedä jopa kuukausia ja jäädä osittain epätäydelliseksi.

Veren viskositeetti ja viskositeettia merkittävimmin määrittävä hematokriitti vaikuttavat myös virtaukseen aivoverisuonistossa. Anemia vä-

hentää verisuoniston vastusta ja virtaus lisääntyy. Korkea hematokriitti aiheuttaa vasokonstriktiota. Iskeemisten aivoverenkierron häiriöiden ajoittuminen suurelta osin aamun varhaisiin tunteihin arvellaan osaltaan liittyvän juuri aamun korkeampiin hematokriittiarvoihin (6). Aivojen hapensaannin kannalta ihanteellisin hematokriitti vaihtelee 0,30-0,34 välillä.

Aivojen verisuonisto on tiheästi hermotettua, mutta neurogeenisen säätelyn merkitys on epäselvä. On voitu todeta, että vuotosokin aiheuttama sympaattisen hermoston stimulaatio siirtää autoregulaatiokäyrää oikealle eli autoregulaatio heikkenee alarajoillaan ja virtaus alkaa seurata lineaarisesti systeemipaineen laskua. Tämä selittää miksi anestesianaikainen, lääkkeillä aikaansaatu, hypotensio on paremmin siedettyä kuin esimerkiksi vuotosokin aiheuttama hypotensio.

Aivot ovat hyvin riippuvaisia glukoosin oksidatiivisesta metaboliasta ja aivojen suuren metabolianopeuden vuoksi herkkiä iskeemisille häiriöille. Aivojen verenkierto onkin useiden eri mekanismien kautta tarkoin säädeltyä. Tässä kirjoituksessa on keskitytty verenkierron säätelyn normaalifysiologiaan. Äkillisissä aivovammoissa tämä

säätely häiriintyy herkästi, mutta se onkin jo kokonaan uuden kirjoituksen aihe.

Kirjallisuusviitteet

1. Astrup J: Energy-requiring cell-functions in the ischemic brain: Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg* 56:482-497, 1982.
2. Joshi S, Young WL, Duong DH, Ostapovich ND, Aagaard BD, Hashimoto T, Pile-Spellman J: Intracarotid infusion of the nitric oxide synthase inhibitor, L-NMMA, modestly decreases cerebral blood flow in human subjects. *Anesthesiology* 93:699-707, 2000.
3. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Young HF, Bullock R: The importance of brain temperature in patients after severe head injury. *J Neurotrauma* 2002 May;19(5):559-71.
4. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, Warner DS: Brain oxygenation and energy metabolism. *Neurosurgery* 51:289-302, 2002.
5. Toyoda K, Fujii K, Ibayashi S et al: Attenuation and recovery of brain stem autoregulation in spontaneously hypertensive rats. *J Cereb Blood flow Metab* 18:305,1998.
6. Goslinga H, Eijzenbach V, Heuvelmans JHA, et al.: Custom-tailored haemodilution with albumin and crystalloids in acute ischemic stroke 23: 181-188, 1992.

Hanna Tarkkanen, erikoistuva lääkäri
TAYS